ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levetiracetam SUN 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 100 mg de lévétiracétam.
Chaque flacon de 5 ml contient 500 mg de lévétiracétam.

Excipients à effet notoire:

Chaque flacon contient 19 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Limpide, incolore, concentrée.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Levetiracetam SUN est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

Levetiracetam SUN est indiqué en association
- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 4 ans présentant une épilepsie
- dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile
- dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

La solution à diluer de Levetiracetam SUN est une alternative pour les patients quand la prise par voie orale est momentanément impossible.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En monothérapie, pour adulte et adolescent à partir de 16 ans

La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour, elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.

Traitement en association, pour adulte (≥ 18 ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 semaines.

Durée du traitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration du lévétiracétam par voie intraveineuse sur une période de plus de 4 jours.

Populations particulières

Sujet âgé (65 ans et plus)

Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (voir « Insuffisance rénale » ci-après).

Insuffisance rénale

La dose quotidienne doit être adaptée d'après la fonction rénale.

Pour l'adulte, utiliser le tableau ci-dessous et ajuster la posologie comme indiqué. Il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine (CLcr) du patient en ml/min. La CLcr en ml/min peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl), chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg selon la formule suivante :

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ pour les femmes})$$

Ensuite, la clairance de la créatinine est ajustée à la surface corporelle comme suit :

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{Surface corporelle (m}^2\text{)}} \times 1{,}73$$

Adaptation posologique chez l'adulte et l'adolescent pesant plus de 50 kg ayant une insuffisance rénale :

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m^2)	Posologie et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	> 80	500 à 1500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1000 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse (1)	--	500 à 1000 mg une fois par jour (2)

(1) Une dose de charge de 750 mg est recommandée le premier jour du traitement par lévétiracétam.
(2) Après une séance de dialyse, une dose supplémentaire de 250 à 500 mg est recommandée.

Chez l'enfant insuffisant rénal, la dose de lévétiracétam doit être ajustée selon la fonction rénale car la clairance du lévétiracétam est dépendante de celle-ci. Cette recommandation se base sur une étude chez l'adulte insuffisant rénal.

La CLcr en ml/min/1,73 m² peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dl), chez le jeune adolescent, l'enfant et le nourrisson, en utilisant la formule suivante (formule de Schwartz) :

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m²)} = \frac{\text{Taille (cm) x ks}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 chez l'enfant de moins de 13 ans et chez l'adolescente ; ks = 0,7 chez l'adolescent.

Adaptation posologique chez l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg atteint d'insuffisance rénale

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²)	Dose et fréquence
		Enfants à partir de 4 ans et adolescents pesant moins de 50 kg
Fonction rénale normale	> 80	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	--	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour (1) (2)

(1) Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.
(2) Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut sous- estimer l'insuffisance rénale. Par conséquent, une réduction de 50 % de la dose quotidienne d'entretien est recommandée en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73m^2.

Population pédiatrique

Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique, la présentation et le dosage les plus adaptés en fonction de l'âge, du poids et de la dose.

En monothérapie

La sécurité et l'efficacité de Levetiracetam SUN chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas été établies en monothérapie.
Il n'y a pas de données disponibles.

Traitement en association chez l'enfant de 4 à 11 ans et adolescent (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg

La dose thérapeutique initiale est de 10 mg/kg 2 fois par jour.
En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 30 mg/kg

2 fois par jour. Les augmentations et diminutions de doses ne doivent pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines. La dose minimale efficace doit être utilisée.
La posologie chez l'enfant de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

Recommandations posologiques chez l'enfant et l'adolescent :

Poids	Dose initiale 10 mg/kg 2 fois par jour	Dose maximale : 30 mg/kg 2 fois par jour
15 kg (1)	150 mg 2 fois par jour	450 mg 2 fois par jour
20 kg (1)	200 mg 2 fois par jour	600 mg 2 fois par jour
25 kg	250 mg 2 fois par jour	750 mg 2 fois par jour
A partir de 50 kg (2)	500 mg 2 fois par jour	1500 mg 2 fois par jour

(1) Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement par la solution buvable.
(2) La posologie chez l'enfant et l'adolescent de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

Traitement en association chez le nourrisson et l'enfant de moins de 4 ans

La sécurité et l'efficacité de Levetiracetam SUN solution à diluer pour perfusion n'ont pas été établies chez le nourrisson et l'enfant de moins de 4 ans.
Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Mode d'administration

Le traitement par lévétiracétam peut être instauré soit par voie intraveineuse soit par voie orale. Le passage de la voie orale à la voie intraveineuse et inversement peut se faire directement sans contrôle des taux plasmatiques de lévétiracétam. La dose totale quotidienne et la fréquence d'administration doivent être maintenues.
Levetiracetam SUN solution à diluer doit être utilisée par voie intraveineuse uniquement et la dose recommandée doit être diluée dans au moins 100 ml d'un solvant compatible et administrée par voie intraveineuse en perfusion intraveineuse de 15 minutes (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Arrêt du traitement
Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel du traitement par lévétiracétam doit être réalisé de manière progressive (par exemple, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg : diminution de 500 mg deux fois par jour, toutes les deux à quatre semaines ; chez l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg, diminution de dose ne devant pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines).

Insuffisance rénale
L'administration de lévétiracétam à l'insuffisant rénal peut nécessiter une adaptation de la dose.
Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant de déterminer la dose à administrer (voir rubrique 4.2.).

Suicide
Des cas de suicide, tentative de suicide, idées et comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques (y compris le lévétiracétam). Une méta-analyse des essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a montré une légère augmentation du risque de pensées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu.

Par conséquent, les patients présentant des signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires devront être surveillés et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical si des signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires surviennent.

Population pédiatrique
Les données disponibles chez l'enfant ne suggèrent pas d'effet sur la croissance et la puberté. Toutefois, des effets à long terme chez l'enfant sur l'apprentissage, le développement intellectuel, la croissance, les fonctions endocrines, la puberté et la capacité à avoir des enfants demeurent inconnus.

Excipients
Ce médicament contient 2,5 mmol (ou 57 mg) de sodium par dose maximale (0,8 mmol (ou 19 mg) par flacon). Ceci est à prendre en compte chez les patients suivant un régime à teneur contrôlée en sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Médicaments antiépileptiques
Les études cliniques menées chez l'adulte montrent que le lévétiracétam ne modifie pas les concentrations plasmatiques des autres médicaments antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine et primidone) et que ceux-ci n'ont pas d'influence sur la pharmacocinétique du lévétiracétam.

Comme chez l'adulte, il n'a pas été mis en évidence d'interaction médicamenteuse cliniquement significative chez des enfants recevant jusqu'à 60 mg/kg/jour de lévétiracétam.
Une évaluation rétrospective des interactions pharmacocinétiques chez des enfants et adolescents épileptiques (de 4 à 17 ans) a confirmé que le traitement en association par le lévétiracétam administré par voie orale n'influence pas les concentrations sériques à l'état d'équilibre de la carbamazépine et du valproate administrés de façon concomitante. Toutefois, des données suggèrent une augmentation de la clairance du lévétiracétam de 20 % chez les enfants prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Probénécide
Le probénécide (500 mg quatre fois par jour), inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, s'est avéré inhiber la clairance rénale du métabolite principal mais pas celle du lévétiracétam. Néanmoins, la concentration de ce métabolite reste faible. Il est prévisible que d'autres médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active puissent également réduire la clairance rénale du métabolite. L'effet du lévétiracétam sur le probénécide n'a pas été étudié et l'effet du lévétiracétam sur d'autres médicaments sécrétés activement comme les A.I.N.S., les sulfonamides et le méthotrexate est inconnu.

Contraceptifs oraux et autres interactions pharmacocinétiques
Le lévétiracétam à la dose de 1000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel) ; les paramètres endocriniens (hormone lutéinisante et progestérone) n'ont pas été modifiés. Le lévétiracétam à la dose de 2000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique de la digoxine et de la warfarine ; les temps de prothrombine n'ont pas été modifiés. L'administration concomitante avec la digoxine, les contraceptifs oraux et la warfarine n'a pas modifié la pharmacocinétique du lévétiracétam.

Alcool
Aucune donnée n'est disponible quant à l'interaction du lévétiracétam et de l'alcool.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Les données post-commercialisation de différents registres grossesses prospectifs ont documenté le

déroulement et l'issue de grossesse de plus de 1000 femmes exposées au lévétiracétam en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse. Dans l'ensemble, ces données n'ont pas suggéré d'augmentation substantielle du risque de malformation congénitale majeure, bien qu'un risque tératogène ne puisse être complétement exclu. Les thérapies comprenant plusieurs antiépileptiques sont associées à un risque plus élevé de malformations congénitales que les monothérapies, c'est pourquoi une monothérapie doit être envisagée. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sauf en cas de nécessité clinique, le lévétiracétam n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
Comme avec d'autres médicaments antiépileptiques, des changements physiologiques pendant la grossesse peuvent affecter la concentration en lévétiracétam. Une diminution des concentrations plasmatiques en lévétiracétam a été observée pendant la grossesse. Cette diminution est plus prononcée pendant le troisième trimestre (jusqu'à 60 % de la concentration de base avant grossesse). Une prise en charge clinique appropriée des femmes enceintes traitées par le lévétiracétam devra être assurée. L'arrêt des traitements anticomitiaux peut entraîner une aggravation de la maladie, qui peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.

Allaitement
Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé. Toutefois, si un traitement par le lévétiracétam est nécessaire pendant l'allaitement, le rapport bénéfice/risque du traitement devra être évalué en considérant l'importance de l'allaitement.

Fertilité
Aucun impact sur la fertilité n'a été détecté lors des études sur l'animal (voir rubrique 5.3). Aucune donnée clinique n'est disponible, le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. En raison de la possibilité de différences individuelles en matière de sensibilité, certains patients sont susceptibles de présenter, particulièrement en début de traitement ou après une augmentation de la dose, une somnolence ou d'autres symptômes impliquant le système nerveux central. Il est donc recommandé à ces patients d'être prudents lors de l'exécution de tâches délicates telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines tant qu'il n'a pas été établi que leurs capacités pour de telles activités ne sont pas affectées.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Le profil des événements indésirables présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 3416 patients traités par lévétiracétam. Ces données sont complétées par celles de l'utilisation du lévétiracétam dans les études correspondantes de suivi en ouvert, ainsi que par celles issues de la surveillance après commercialisation. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes classes d'âge (adultes et patients pédiatriques) et pour toutes les indications approuvées dans l'épilepsie.

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (menées chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson > 1 mois) et depuis la commercialisation sont présentés par classe système-organe et par fréquence, dans le tableau ci-dessous. La fréquence est définie de la façon suivante : très fréquent : (≥1/10); fréquent : (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent : (≥ 1/1000 à < 1/100); rare : (≥ 1/10000 à < 1 /1000) et très rare : (< 1 /10000).

MedDRA SOC	Catégories de fréquence

MedDRA SOC	Catégories de fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Rhinopharyngite			Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie, leucopénie	Pancytopénie, neutropénie, agranulocytose
Affections du système immunitaire				Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Perte de poids, prise de poids	Hyponatrémie
Affections psychiatriques		Dépression, hostilité/agressivité, anxiété insomnie, nervosité/irritabilité	Tentative de suicide, idée suicidaire, trouble psychotique, trouble du comportement, hallucination, colère, état confusionnel, attaque de panique, labilité émotionnelle/sautes d'humeur, agitation	Suicide, trouble de la personnalité, trouble de la pensée
Affections du système nerveux	Somnolence, céphalée	Convulsion, trouble de l'équilibre, sensation vertigineuse, léthargie, tremblement	Amnésie, trouble de la mémoire, trouble de la coordination /ataxie, paresthésie, trouble de l'attention	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie
Affections oculaires			Diplopie, vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux		
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée	Alopécie, eczéma, prurit,	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de

MedDRA SOC	Catégories de fréquence			
				Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Faiblesse musculaire, myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie/fatigue		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Blessure	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Le risque d'anorexie est plus important lors de la co-administration de topiramate et de lévétiracétam.
Dans plusieurs cas d'alopécie, une régression a été observée à l'arrêt du lévétiracétam.
Une aplasie médullaire a été identifiée dans quelques cas de pancytopénie.

Population pédiatrique

Chez les enfants (de 1 mois à moins de 4 ans), un total de 190 patients ont été traités par lévétiracétam lors d'études de prolongation ouverte, contrôlées versus placebo. Soixante (60) d'entre eux avaient été traités par lévétiracétam lors d'études contrôlées versus placebo. Chez les patients de 4-16 ans, un total de 645 patients ont été traités par lévétiracétam lors d'études de prolongation ouverte, contrôlées versus placebo. 233 de ces patients avaient été traités par lévétiracétam lors d'études contrôlées versus placebo. Dans ces deux tranches d'âge pédiatriques, ces données sont complétées par l'expérience postcommercialisation de l'utilisation du lévétiracétam.

Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement identique à travers les tranches d'âge et à travers les indications d'épilepsie approuvées. Les résultats de tolérance chez les patients pédiatriques lors d'études cliniques contrôlées versus placebo étaient cohérents avec le profil de tolérance du lévétiracétam chez les adultes, à l'exception d'effets indésirables comportementaux et psychiatriques, plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte. Chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 16 ans, des vomissements (très fréquents, 11,2 %), une agitation (fréquente, 3,4 %), des sautés d'humeur (fréquentes, 2,1 %), une labilité émotionnelle (fréquente, 1,7 %), de l'agressivité (fréquente, 8,2 %), des troubles comportementaux (fréquents, 5,6 %) et une léthargie (fréquente, 3,9 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres tranches d'âge ou dans le profil de tolérance global. Chez le nourrisson et l'enfant de 1 mois à moins de 4 ans, une irritabilité (très fréquente, 11,7 %) et des troubles de coordination (fréquents, 3,3 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres tranches d'âge ou dans le profil de tolérance global.

Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques de lévétiracétam chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que le lévétiracétam n'était pas différent (non inférieur) du placebo pour la modification du score Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite dans la population *per protocole* par rapport au score à l'inclusion. Les résultats concernant les fonctions comportementale et émotionnelle ont indiqué une aggravation du comportement agressif chez les patients traités par lévétiracétam, selon

une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior CheckList d'Achenbach (CBCL).
Cependant, les sujets traités par lévétiracétam dans l'étude de suivi à long terme en ouvert n'ont pas présenté, en moyenne, d'altération des fonctions comportementale et émotionnelle, en particulier, les mesures du comportement agressif n'ont pas montré d'aggravation par rapport aux valeurs à l'inclusion.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Somnolence, agitation, agressivité, diminution du niveau de conscience, dépression respiratoire et coma ont été observés lors de surdosage avec le lévétiracétam.

Conduite à tenir en cas de surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique du lévétiracétam. Le traitement du surdosage sera symptomatique et pourra comporter une hémodialyse. Le taux d'élimination par dialyse est de 60 % pour le lévétiracétam et de 74 % pour le métabolite principal.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiépileptique, autres antiépileptiques, Code ATC: N03AX14.

Le principe actif, le lévétiracétam, est un dérivé de la pyrrolidone (le S-énantiomère de l'acétamide α-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine), chimiquement non apparenté aux substances actives anticomitiales existantes.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement élucidé mais semble être différent des mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques existants. Des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le lévétiracétam ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission normale.

Des études *in vitro* montrent que le lévétiracétam agit sur les concentrations calciques intra-neuronales en inhibant partiellement les canaux calciques de type-N et en réduisant la libération du calcium des réserves intra-neuronales. De plus, le lévétiracétam inverse partiellement l'effet inhibiteur du zinc et des béta-carbolines sur les canaux GABAergiques et GLYCINergiques. Par ailleurs, des études *in vitro* ont montré que le lévétiracétam se lie à un site spécifique du tissu cérébral des rongeurs. Ce site de liaison est la protéine 2A de la vésicule synaptique qui semble être impliquée dans la fusion vésiculaire et l'excrétion cellulaire des neurotransmetteurs. Le lévétiracétam et ses analogues montrent un degré d'affinité pour la protéine 2A de la vésicule synaptique en corrélation avec la puissance de protection contre les crises dans le modèle d'épilepsie des souris audiogènes. Cette découverte suggère que l'interaction entre le lévétiracétam et la protéine 2A de la vésicule synaptique semble contribuer au mécanisme d'action antiépileptique du médicament.

Effets pharmacodynamiques

Le lévétiracétam induit une protection contre les crises sur un grand nombre de modèles animaux de convulsions de type partielles et primaires généralisées sans avoir un effet proconvulsivant. Le métabolite principal est inactif. Chez l'homme, une activité dans les épilepsies partielles et généralisées (décharge épileptiforme/réponse photoparoxystique) a confirmé le large spectre du profil pharmacologique du lévétiracétam.

Efficacité et sécurité clinique

En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant épileptique à partir de 4 ans

Chez l'adulte, l'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans trois études double aveugle contrôlées versus placebo aux doses de 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg par jour, répartis en deux prises sur une durée de traitement allant jusqu'à 18 semaines. Dans une analyse poolée, le pourcentage de patients atteignant une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises partielles par semaine par rapport à la valeur de base à dose stable (12/14 semaines) était de 27,7 %, 31,6 % et 41,3 % pour les patients traités respectivement par 1000, 2000 ou 3000 mg de lévétiracétam et de 12,6 % pour les patients sous placebo.

Population pédiatrique

Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises). 44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur de base de la fréquence des crises partielles par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 11,4 % des patients étaient libres de crise depuis au moins 6 mois et 7,2 % des patients depuis au moins un an.

Monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

L'efficacité du lévétiracétam en monothérapie a été établie au cours d'un essai comparatif de non infériorité en double aveugle, groupes parallèles, versus carbamazépine à libération prolongée (LP) chez 576 patients de 16 ans et plus présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient avoir des crises partielles non provoquées ou seulement des crises généralisées tonico-cloniques. Les patients étaient randomisés pour recevoir carbamazépine LP 400-1200 mg/jour ou lévétiracétam 1000-3000 mg/jour. La durée du traitement pouvait aller jusqu'à 121semaines en fonction de la réponse thérapeutique.
73,0 % des patients sous lévétiracétam et 72,8 % des patients traités par carbamazépine LP ont été libres de crise pendant 6 mois ; la différence absolue ajustée entre les traitements était de 0,2 % (IC 95 % : -7,8 8,2). Plus de la moitié des sujets sont restés libres de crise pendant 12 mois (56,6 % et 58,5 % des patients sous lévétiracétam et sous carbamazépine LP respectivement).

Dans une étude correspondant à la pratique clinique, chez un nombre limité de patients répondeurs au lévétiracétam utilisé en association (36 patients adultes sur 69), les antiépileptiques associés ont pu être arrêtés.

En association dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.

L'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo sur 16 semaines chez des patients de 12ans et plus souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique et présentant des crises myocloniques dans différents syndromes épileptiques. La majorité des patients avaient une épilepsie myoclonique juvénile.
Dans cette étude, le lévétiracétam était administré à la posologie de 3000 mg/jour répartis en deux

prises.
58,3 % des patients traités par lévétiracétam et 23,3 % des patients sous placebo ont présenté au moins une réduction de 50 % du nombre de jours avec crises myocloniques par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 28,6 % des patients étaient libres de crises myocloniques pendant au moins 6 mois et 21,0 % étaient libres de crises myocloniques pendant au moins un an.

En association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

L'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans une étude en double aveugle contrôlée versus placebo sur 24 semaines incluant des adultes, des adolescents et un nombre limité d'enfants souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique avec crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) dans différents syndromes épileptiques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie- absences de l'adolescent, épilepsies-absences de l'enfant, épilepsie avec crises Grand-mal du réveil). Dans cette étude, la dose de lévétiracétam était de 3000 mg par jour pour l'adulte et l'adolescent et de 60 mg/kg/jour chez l'enfant répartis en 2 prises.
72,2 % des patients traités par le lévétiracétam et 45,2 % des patients sous placebo avaient une diminution de la fréquence des crises GTCP de 50 % ou plus par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 47,4 % des patients étaient libres de crises tonico-cloniques pendant au moins 6 mois et 31,5 % pendant au moins un an**.**

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique a été caractérisé suite à une administration orale. Une dose unique de 1500 mg de lévétiracétam diluée dans 100 ml d'un solvant compatible et injectée par voie intraveineuse pendant 15 minutes est bioéquivalente à 1500 mg de lévétiracétam administré per os, soit 3 comprimés à 500 mg.

L'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 4000 mg dilués dans 100 ml de soluté physiologique à 0,9 % pendant 15 minutes et de doses allant jusqu'à 2500 mg dilués dans 100 ml de soluté physiologique à 0,9 % pendant 5 minutes a été évaluée. Les profils pharmacocinétiques et de tolérance n'ont pas permis d'identifier des conséquences en termes de tolérance.

Le lévétiracétam est une substance très soluble et perméable. Le profil pharmacocinétique est linéaire, avec une faible variabilité intraindividuelle et interindividuelle. Il n'y a pas de modification de la clairance après une administration répétée. Le profil pharmacocinétique indépendant du temps du lévétiracétam a été également confirmé après injection intraveineuse de 1500 mg 2 fois par jour pendant 4 jours.
Il n'existe aucune preuve de variabilité significative liée au sexe, à l'origine ethnique, ou au cycle nycthéméral. Le profil pharmacocinétique est comparable chez le volontaire sain et le patient épileptique.

Adultes et adolescents

Distribution

Le pic de concentration plasmatique (Cmax) observé chez 17 sujets après administration intraveineuse unique de 1500 mg pendant 15 minutes était de 51± 19 µg/ml (moyenne arithmétique ± écart type).

Aucune donnée concernant la distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme.
Ni le lévétiracétam, ni son métabolite principal ne se lien de façon significative aux protéines plasmatiques (< 10 %). Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7 l/kg, valeur proche du volume total de l'eau corporelle.

Biotransformation

Le lévétiracétam n'est pas métabolisé de façon importante chez l'homme. La voie métabolique

principale (24 % de la dose) consiste en une hydrolyse enzymatique du groupe acétamide. La production du métabolite principal, ucb L057, est indépendante des isoformes du cytochrome P450 hépatique. L'hydrolyse du groupe acétamide a pu être mesurée au niveau d'un grand nombre de tissus, y compris les cellules sanguines. Le métabolite ucb L057 est pharmacologiquement inactif.

Deux métabolites mineurs ont également été identifiés. L'un obtenu par hydroxylation du cycle pyrrolidone (1,6 % de la dose), et l'autre par l'ouverture du cycle pyrrolidone (0,9 % de la dose). Les autres composés, non identifiés, n'ont représenté que 0,6 % de la dose.

In vivo, aucune interconversion énantiomérique n'a été mise en évidence pour le lévétiracétam ou pour son métabolite principal.

In vitro, le lévétiracétam et son métabolite principal n'ont pas montré d'inhibition des activités des isoformes du cytochrome P450 hépatique (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2) de l'enzyme glucuronyltransférase (UGT1A1 et UGT1A6) et de l'hydroxylase époxyde. En outre, *in vitro* le lévétiracétam n'affecte pas la glucuronidation de l'acide valproïque.
Sur les hépatocytes humains en culture, le lévétiracétam a peu ou pas d'effet sur le CYP1A2, SULTIE1 ou UGTIA1. Le lévétiracétam a causé une légère induction du CYP2B6 et du CYP3A4. Les données *in vitro* et les données d'interaction *in vivo* sur les contraceptifs oraux, la digoxine et la warfarine montrent qu'aucune induction enzymatique significative n'est attendue in vivo. En conséquence, une éventuelle interaction du lévétiracétam avec d'autres molécules ou *vice versa* est peu probable.

Élimination

La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de 7±1 heures et ne varie pas avec la dose, la voie d'administration ou la répétition des doses. La clairance corporelle totale moyenne est de 0,96 ml/min/kg.

La principale voie d'élimination est urinaire, représentant environ 95 % de la dose (avec environ 93 % de la dose éliminée en 48 heures). L'élimination par voie fécale ne représente que 0,3 % de la dose. L'élimination urinaire cumulative du lévétiracétam et de son métabolite principal représente respectivement 66 % et 24 % de la dose au cours des 48 premières heures.

La clairance rénale du lévétiracétam et de l'ucb L057 est respectivement de 0,6 et 4,2 ml/min/kg, ce qui indique que le lévétiracétam est éliminé par filtration glomérulaire suivie d'une réabsorption tubulaire, et que le métabolite principal est également éliminé par sécrétion tubulaire active en sus d'une filtration glomérulaire. L'élimination du lévétiracétam est corrélée à la clairance de la créatinine.

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, la demi-vie est augmentée d'environ 40 % (10 à 11 heures), ce qui s'explique par la diminution de la fonction rénale dans cette population (voir rubrique 4.2.).

Insuffisance rénale

La clairance corporelle apparente du lévétiracétam et de son métabolite principal est corrélée à la clairance de la créatinine. Il est donc recommandé d'ajuster la dose quotidienne d'entretien du lévétiracétam en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2.).

Chez les sujets adultes anuriques ayant une insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie a été d'environ 25 heures entre les séances de dialyse et de 3,1 heures lors des séances de dialyse. L'élimination fractionnelle du lévétiracétam a été de 51 % au cours d'une séance classique de dialyse de 4 heures.

Insuffisance hépatique

Chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a eu aucune modification significative de la clairance du lévétiracétam. Chez la plupart des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère, la clairance du lévétiracétam a été réduite de plus de 50 % en raison d'une insuffisance rénale associée (voir rubrique 4.2.).

Population pédiatrique

Enfant (4 à 12 ans)

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez l'enfant après administration intraveineuse. Toutefois, sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques du lévétiracétam, des données pharmacocinétiques chez l'adulte après administration intraveineuse et des données pharmacocinétiques chez l'enfant après administration orale, l'aire sous la courbe (AUC) devrait être similaire chez les enfants de 4 à 12 ans après administration intraveineuse et orale.

Après administration d'une dose orale unique (20 mg/kg) à des enfants épileptiques (de 6 à 12 ans), la demi-vie du lévétiracétam a été de 6,0 heures. La clairance corporelle apparente, ajustée sur le poids, a été supérieure d'environ 30 % à celle des adultes épileptiques.

Après administration répétée d'une dose par voie orale (20 à 60 mg/kg/jour) à des enfants épileptiques (âgés de 4 à 12 ans), le lévétiracétam a été rapidement absorbé. Le pic de concentration plasmatique était obtenu 0,5 à 1 heure après administration. Des augmentations linéaires et proportionnelles à la dose étaient observées pour le pic de concentration plasmatique et l'aire sous la courbe. La demi-vie d'élimination était approximativement de 5 heures. La clairance corporelle apparente était de 1,1 ml/min/kg.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité ou de carcinogénicité.
Les effets indésirables pouvant avoir une pertinence en clinique, bien que n'ayant pas été observés dans les études cliniques mais rapportés chez le rat et, dans une moindre proportion chez la souris, à des niveaux d'exposition identiques à ceux utilisés chez l'homme étaient des modifications hépatiques indiquant une réponse d'adaptation comme augmentation du poids, hypertrophie centrolobulaire, infiltration adipeuse et élévation des enzymes hépatiques dans le plasma.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat mâle ou femelle sur la fertilité, ni sur le taux de reproduction, à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2 ou de l'exposition) administrées aux parents et à la génération F1.

Deux études du développement fœto-embryonnaire (DFE) ont été réalisées chez le rat à 400, 1200 et 3600 mg/kg/jour. À 3600 mg/kg/jour, dans une seule des études de DFE, une légère diminution du poids fœtal associée à une augmentation marginale des variations/anomalies mineures du squelette ont été observées. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité embryonnaire et aucune augmentation de l'incidence des malformations. Le NOAEL (niveau sans effet indésirable observé) était de 3600 mg/kg/jour pour les rates gravides (12 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2) et de 1200 mg/kg/jour pour les fœtus.

Quatre études du développement embryo-fœtal ont été réalisées chez le lapin, couvrant les doses de 200, 600, 800, 1200 et 1800 mg/kg/jour. Le niveau de dose de 1800 mg/kg/jour a induit une toxicité maternelle marquée et une diminution du poids fœtal, associées à une augmentation des anomalies cardio-vasculaires/squelettiques chez les fœtus. Le NOAEL était < 200 mg/kg/jour pour les mères et de 200 mg/kg/jour pour les fœtus (égal à la MRHD évaluée en mg/m^2).
Une étude du développement périnatal et postnatal a été réalisée chez le rat avec des doses de lévétiracétam de 70, 350 et 1800 mg/kg/jour. Le NOAEL était ≥ 1800 mg/kg/jour pour les femelles

F0 et pour la survie, la croissance et le développement de la descendance F1 jusqu'au sevrage (6 x la MRHD évaluée en mg/m^2).

Des études réalisées sur des rats et des chiens nouveau-nés et juvéniles ont démontré l'absence d'effets indésirables sur les paramètres standards d'évaluation du développement ou de la maturation à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour, (6 à-17 fois la MRHD évaluée en mg/m^2)

Évaluation du risque environnemental (ERE)

L'utilisation de Levetiracetam SUN en conformité avec les informations du produit n'est pas susceptible d'avoir un impact environnemental inacceptable (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique glacial
Chlorure de sodium
Eau p.p.i.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf ceux mentionnés en rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le temps et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2° et 8°C à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions contrôlées et validées d'asepsie.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Concernant les conditions de conservation du produit dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Levetiracetam SUN est conditionné dans un flacon de verre tubulaire incolore (type I), fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle gris de 20 mm, scellé par une capsule *flip-top* blanche en aluminium.
Chaque boîte en carton contient 10 flacons.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Voir tableau 1 pour la préparation et l'administration de Levetiracetam SUN solution à diluer et pour l'obtention d'une dose quotidienne de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, ou 3000 mg divisée en 2 doses.

Tableau 1 : Préparation et administration de Levetiracetam SUN solution à diluer

Dose	Volume	Volume de solvant	Durée de l'injection	Fréquence d'administration	Dose quotidienne
250 mg	2,5 ml (un demi flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	500 mg/jour
500 mg	5 ml (1 flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	1000 mg/jour
1000 mg	10 ml (2 flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	2000 mg/jour
1500 mg	15 ml (3 flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	3000 mg/jour

Ce médicament est à usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée.

La solution à diluer de Levetiracetam SUN est compatible physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures, stockée dans des sacs en PVC à une température contrôlée de 15° à 25°C quand il est mélangé avec les solvants suivants :

- Sérum physiologique (0,9 %) pour injection
- Lactate de Ringer pour injection
- Dextrose 5 % pour injection

Un médicament présentant des particules ou une coloration anormale ne doit pas être utilisé. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/741/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 14 décembre 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments: http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
NL-2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR [L'EMBALLAGE EXTERIEUR] ET SUR [LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE]

Boîte de 10 flacons

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levetiracetam SUN 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Lévétiracétam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 500 mg de lévétiracétam dans 5 ml.
Chaque ml contient 100 ml de lévétiracétam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres excipients sont : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

500 mg/5 ml

10 flacons de solution à diluer pour perfusion

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Utiliser immédiatement après dilution.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/741/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

<Justification pour ne pas inclure le Braille acceptée>

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon de 5 ml

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Levetiracetam SUN 100 mg/ml concentré stérile
Lévétiracétam
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :
Utiliser immédiatement après dilution.

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

500 mg/5 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Levetiracetam SUN 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion
lévétiracétam

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/-ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Levetiracetam SUN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Levetiracetam SUN
3. Comment prendre Levetiracetam SUN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Levetiracetam SUN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Levetiracetam SUN et dans quel cas est-il utilisé?

Levetiracetam SUN solution à diluer pour perfusion est un médicament antiépileptique (médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie).

Levetiracetam SUN est utilisé:
- seul, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée, pour traiter les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire
- en association à d'autres médicaments antiépileptiques (traitement en association) pour traiter :
  - les crises partielles avec ou sans généralisation chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de l'âge de 1 mois
  - les crises myocloniques de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une épilepsie myoclonique juvénile.
  - les crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une épilepsie généralisée idiopathique

La solution à diluer Levetiracetam SUN peut être utilisée quand l'administration de lévétiracétam sous forme orale est temporairement impossible.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Levetiracetam SUN?

Ne prenez jamais Levetiracetam SUN
- si vous êtes allergique au lévétiracétam ou à l'un des autres composants de ce médicament (listés en rubrique 6).

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Levetiracetam SUN
- si vous souffrez de troubles rénaux, suivez les instructions de votre médecin. Il décidera si votre posologie doit être adaptée.
- si vous notez un ralentissement de la croissance ou un développement pubertaire inattendu chez votre enfant, contactez votre médecin.
- si vous observez une augmentation de la sévérité des crises (une augmentation du nombre de

crises), contactez votre médecin.
- un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques comme Levetiracetam SUN ont eu des idées autodestructrices ou suicidaires. Si vous présentez des symptômes de dépression et/ou des idées suicidaires, contactez votre médecin.

Autres médicaments et Levetiracetam SUN
Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Levetiracetam SUN avec des aliments, des boissons et de l'alcool
Vous pouvez prendre Levetiracetam SUN pendant ou en dehors des repas. Par précaution, ne prenez pas de boissons alcoolisées au cours de votre traitement par Levetiracetam SUN.

Grossesse et allaitement
Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.
Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, informez votre médecin.
Levetiracetam SUN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Un risque d'anomalie congénitale pour l'enfant à naître ne peut être complétement exclu. Levetiracetam SUN a montré des effets indésirables sur la reproduction lors d'études chez l'animal à des doses plus élevées que celles qui sont nécessaires pour contrôler vos crises.

L'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Levetiracetam SUN peut altérer votre capacité à conduire ou à manipuler un outil ou une machine car Levetiracetam SUN peut vous rendre somnolent. Cet effet est plus fréquent au début du traitement ou après augmentation de la dose. Vous ne devez pas conduire ou utiliser de machine tant qu'il n'a pas été établi que vos capacités pour de telles activités ne sont pas affectées.

Levetiracetam SUN contient du sodium
Les excipients sont l'acétate de sodium trihydraté, l'acide acétique glacial, le chlorure de sodium et l'eau pour préparation injectable. Une dose maximale de Levetiracetam SUN solution à diluer pour perfusion contient 2,5 mmol (ou 57 mg) de sodium (0,8 mmol (ou 19 mg) de sodium par flacon). Cela doit être pris en compte si vous suivez un régime dont la quantité de sodium est contrôlée.

3. Comment utiliser Levetiracetam SUN?

Un médecin ou une infirmière vous administrera Levetiracetam SUN sous forme de perfusion intraveineuse. Levetiracetam SUN doit être administré 2 fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, approximativement à la même heure chaque jour.

La forme intraveineuse est une alternative à l'administration orale. Vous pouvez passer d'une forme à l'autre sans adapter la posologie. Votre dose quotidienne et la fréquence d'administration restent identiques.

Monothérapie

Posologie chez l'adulte et l'adolescent (à partir de l'âge de 16 ans) :
Quand vous allez prendre Levetiracetam SUN pour la première fois, votre médecin vous prescrira une **dose plus faible** pendant 2 semaines puis ajustera la dose si nécessaire.

Posologie usuelle : entre 1000 mg et 3000 mg par jour

Traitement en association

Dose chez l'adulte et l'adolescent (de 12 à 17 ans) de 50 kg et plus :
Posologie usuelle : entre 1000 mg et 3000 mg par jour

Posologie chez l'enfant (4 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) de moins de 50 kg :
Posologie usuelle : entre 20 mg par kg de poids corporel et 60 mg par kg de poids corporel par jour

Mode d'emploi et voie d'administration :
Levetiracetam SUN doit être dilué dans au moins 100 ml d'un solvant compatible et injecté en 15 minutes. Pour les médecins et les infirmières, des informations plus détaillées pour un usage approprié de Levetiracetam SUN figurent au paragraphe 6.

Durée de traitement :
- Levetiracetam SUN est un traitement à long terme. Vous devez poursuivre votre traitement par Levetiracetam SUN aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.
- N'arrêtez pas votre traitement sans l'avis de votre médecin car cela pourrait augmenter vos crises. Si votre médecin décide d'arrêter votre traitement par Levetiracetam SUN, il vous donnera les instructions concernant l'arrêt progressif du médicament.
- Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration intraveineuse de Levetiracetam SUN pour une période supérieure à 4 jours.

Si vous arrêtez de prendre Levetiracetam SUN :
En cas d'arrêt de traitement, comme pour tous les autres médicaments antiépileptiques, Levetiracetam SUN doit être arrêté progressivement afin d'éviter l'augmentation de la fréquence des crises convulsives.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains des effets indésirables tels que l'envie de dormir, la fatigue et l'étourdissement peuvent être plus fréquents au début du traitement ou lors de l'augmentation de la dose. Ces effets devraient cependant diminuer avec le temps.

Très fréquents : pouvant survenir chez plus d'1 patient sur 10
- rhinopharyngite ;
- somnolence (envie de dormir) ; maux de tête

Fréquents : pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100
- anorexie (perte d'appétit) ;
- dépression, hostilité ou agressivité, anxiété, insomnie, nervosité ou irritabilité ;
- convulsion, trouble de l'équilibre, étourdissement (sensation vertigineuse), léthargie, tremblement (tremblement involontaire) ;
- vertige (sensation de rotation) ;
- toux ;
- douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie (troubles de la digestion), vomissement, nausée ;
- éruption cutanée;
- asthénie/fatigue ;

Peu fréquents : pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000
- diminution du nombre des plaquettes sanguines, diminution du nombre des globules blancs ;
- perte de poids, prise de poids **;**

- tentative de suicide et idée suicidaire, trouble mental, comportement anormal, hallucination, colère, confusion, attaque de panique, instabilité émotionnelle/sautes d'humeur, agitation ;
- amnésie (perte de mémoire), trouble de la mémoire (oublis), troubles de la coordination/ataxie (difficulté à contrôler les mouvements), paresthésie (fourmillements), trouble de l'attention (manque de concentration) ;
- diplopie (vision double), vision trouble ;
- anomalies des tests de la fonction hépatique ;
- perte de cheveux, eczéma, prurit ;
- faiblesse musculaire, myalgie (douleur musculaire) ;
- blessure.

Rares : pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000
- infection ;
- diminution de tous les types de cellules sanguines ;
- réaction d'hypersensibilité grave (DRESS) ;
- diminution de la concentration de sodium dans le sang ;
- suicide, troubles de la personnalité (problèmes comportementaux), troubles de la pensée (réflexion lente, incapacité à se concentrer) ;
- spasmes musculaires incontrôlables affectant la tête, le torse et les membres, difficultés à contrôler les mouvements, hyperkinésie (hyperactivité) ;
- pancréatite ;
- insuffisance hépatique, hépatite ;
- éruption au niveau de la peau, pouvant former des cloques et se présenter sous la forme de petites cocardes (un bouton central foncé entourée d'une zone plus claire et d'un anneau sombre en bordure)(érythème multiforme), éruption généralisée avec des ampoules et un décollement de la peau notamment autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (syndrome de Stevens-Johnson), et une forme plus grave entraînant un décollement de la peau sur plus de 30% de la surface du corps (nécrolyse épidermique toxique).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Levetiracetam SUN

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon et la boîte en carton après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Levetiracetam SUN
- La substance active est dénommée lévétiracétam. Chaque millilitre de solution pour perfusion contient 100 mg de lévétiracétam.
- Les autres composants sont : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

Qu'est-ce que Levetiracetam SUN et contenu de l'emballage extérieur
Levetiracetam SUN solution à diluer pour perfusion est un liquide limpide et incolore.

Levetiracetam SUN solution à diluer, flacon de 5 ml est conditionné en boîte de 10 flacons.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Países Baixos/
Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España
Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France
Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 1 39 62 10 24

Italia
Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Slovenija
Lenis farmacevtika, d.o.o.
Preloge 53,
1211 Ljubljana-Šmartno
Slovenija
Tel. +386 (8) 387-3783

United Kingdom
Sun Pharmaceuticals UK Limited
4100 Park Approach
Thorpe Park
Leeds
LS15 8GB
United Kingdom
tel. +44 (0) 113 3970870

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

L'information suivante est destinée exclusivement aux professionnels de santé:
Des directives pour un usage approprié de Levetiracetam SUN sont fournies au paragraphe 3.

Chaque flacon de solution à diluer de Levetiracetam SUN contient 500 mg de lévétiracétam (5 ml de solution à diluer à 100 mg/ml). Voir tableau 1 pour la préparation et l'administration de Levetiracetam SUN solution à diluer et pour l'obtention d'une dose quotidienne de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg divisée en 2 doses.

Tableau 1 : Préparation et administration de Levetiracetam SUN solution à diluer

Dose	Volume	Volume de solvant	Durée de l'injection	Fréquence d'administration	Dose quotidienne
250 mg	2,5 ml (un demi-flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	500 mg/jour
500 mg	5 ml (1 flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	1000 mg/jour
1000 mg	10 ml (2 flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	2000 mg/jour
1500 mg	15 ml (3 flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	3000 mg/jour

Ce médicament est à usage unique, toute solution non utilisée doit être jetée.

Conservation lors de l'emploi : d'un point de vue microbiologique le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement le temps de conservation et les conditions de conservation avant emploi sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2° à 8°C à moins que la dilution ait eu lieu dans des conditions contrôlées et validées d'asepsie.

La solution à diluer de Levetiracetam SUN est compatible physiquement et chimiquement stable pendant au moins 24 heures, lorsqu'elle est mélangée avec les solvants suivants et stockée dans des sacs en PVC à une température contrôlée de 15-25°C.

Solvants :
- Sérum physiologique (0,9 %) pour injection
- Lactate de Ringer pour injection
- Dextrose 5 % pour injection